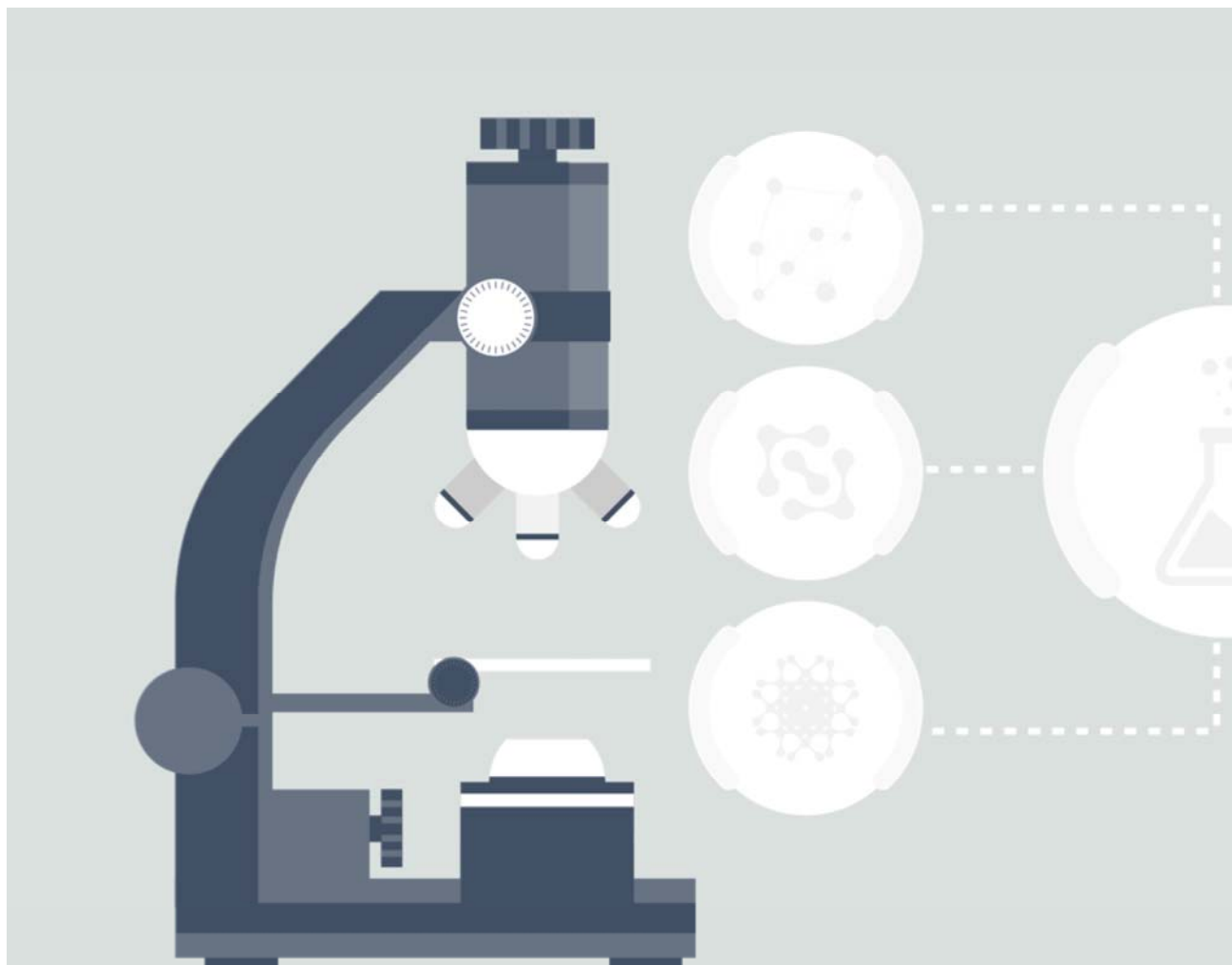


JULKAISTU NUMEROSSA 3/2016

# Mepolitsumabi

*Vesa Mustalammi / Kirjoitettu 28.9.2016 / Julkaistu 7.11.2016**Nucala 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten, GSK Trading Services Limited*

Mepolitsumabi on ensimmäinen interleukiini-5:n estäjä. Se vähentää vaikean eosinofiilisen astman pahenemisvaiheita aikuispotilailla, joiden oireet eivät pysy hallinnassa tavanomaisella hoidolla ja voi auttaa vähentämään suun kautta otettavan kortikosteroidin tarvetta.

Noin 5–10 %:lla astmapotilaista oireet ovat niin vaikeita, että ne eivät pysy hallinnassa tavanomaisella lääkehoidolla. Näistä potilaista noin kahdella kolmasosalla astman arvioidaan olevan fenotyybiltään eosinofiilinen. Tälle fenotyypille ei ole yhtenäisiä diagnostisia kriteerejä.

Eosinofiilisten valkosolujen ylimäärää, joka korreloi taudin vaikeusasteen kanssa, voidaan kuitenkin todeta paitsi perifeerisessä veressä, myös hengitysteissä ysköksistä tai uloshengityksen typpioksidia määrittämällä.

Hengitysteiden eosinofiilisella tulehduksella on keskeinen rooli astman patogeneesissä. Tärkein veren eosinofiilisten valkosolujen tuotantoa ja toimintaa säätelevä sytokiini on interleukiini-5 (IL-5). Eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla onkin havaittu interleukiini-5:n yli-ilmentymistä hengitysteissä.

### **Käyttöaiheet ja annostus**

Nucala on uusi lääkevalmiste vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman lisähoidoksi aikuisille. Sitä saavat määrätä vain tämän käyttöaiheen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneet lääkärit.

Suosittelun annos on 100 mg ihon alle neljän viikon välein. Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa iäkkäitä eikä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Nucalan tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole vielä vahvistettu.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Mepolitsumabihoidon jatkamisen tarpeellisuutta arvioidaan säännöllisesti vähintään vuoden välein astman vaikeusasteen ja pahenemisvaiheiden perusteella.

### **Farmakologia**

Mepolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-kappa-vasta-aine, joka sitoutuu voimakkaasti ja spesifisesti ihmisen IL-5:een. Tällöin IL-5 ei pääse sitoutumaan eosinofiilien pinnalla ilmentyvään reseptorikompleksiin. IL-5-välitteinen signaali estyy, minkä seurauksena eosinofiilien tuotanto vähenee ja niiden elinikä lyhenee. Korvaavien signaalintireittien (esim. IL-3 ja granulosyytti-makrofagikasvutekijä) takia mepolitsumabin anto ei kuitenkaan johda merkittävään eosinopeniaan. Kun mepolitsumabia annettiin eosinofiilista astmaa sairastaville potilaille 100 mg ihon alle 4 viikon välein 32 viikon ajan, laski veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo 290:stä 40 soluun/ $\mu$ l.

Proteolyyttiset entsyymit metaboloivat mepolitsumabia maksan lisäksi laajalti myös muualla elimistössä. Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa pidetään epätodennäköisinä.

### **Teho**

Mepolitsumabin tehoa vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman lisälääkkeenä arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja rinnakkaisryhmin toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui yli 12-vuotiaita potilaita, joilla oli ollut vähintään kaksi vaikeaa astman pahenemisvaihetta viimeisen vuoden aikana nykyisestä ylläpitoehdosta huolimatta

tai jotka tarvitsivat säännöllisesti suun kautta otettavia kortikosteroideja. Tutkittavien ylläpitohoitoon sisältyivät suuriannoksen inhaloitava kortikosteroidi sekä vähintään yksi lisälääke (pitkävaikutteinen beeta-2-agonisti, leukotrieeninsalpaaja, muskariinireseptorin salpaaja, teofylliini tai suun kautta otettava kortikosteroidi).

Kliinisistä tutkimuksista ensimmäisessä (DREAM) tutkittavien astman eosinofiilisuuden kriteerinä oli edeltävän vuoden ajalta jokin seuraavista minimiarvoista: eosinofiilipitoisuus veressä 300 solua/ $\mu$ l tai ysköksissä 3 %, uloshengityksen typpioksidipitoisuus 50 ppb tai kortikosteroidin vähintään 25 % annoslaskua seurannut astman nopea paheneminen. Kahdessa muussa tutkimuksessa kriteerinä käytettiin veren eosinofiilimäärää vähintään 150 solua/ $\mu$ l hoitoa aloitettaessa tai 300 solua/ $\mu$ l edeltävän vuoden aikana.

Vuoden pituiseen DREAM-tutkimukseen osallistui 616 potilasta ja 32 viikkoa kestäneeseen MENSA-tutkimukseen 576 potilasta. Näissä ensisijainen päätemuuttuja oli hoidon aikana ilmenneiden kliinisesti merkittävien pahenemisvaiheiden määrä. Kun DREAM- ja MENSA-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä tarkasteltiin mepolitsumabin tehoa annoksella 100 mg ihon alle sekä sitä vaikutukseltaan vastaavalla annoksella 75 mg laskimoon, tuli kliinisesti merkittäviä pahenemisvaiheita 0,98/vuosi, kun lumevalmistetta saaneilla niitä oli 1,91/vuosi. Lisäksi niillä mepolitsumabia saaneilla potilailla, joilla eosinofiilien määrä veressä oli lähtötilanteessa vähintään 150 solua/ $\mu$ l, kliinisesti merkittävät pahenemisvaiheet vähenivät sitä enemmän, mitä suurempi eosinofiilien määrä oli ollut.

Kolmanteen, 24 viikon pituiseen, SIRIUS-tutkimukseen osallistuneet 135 potilasta tarvitsivat säännöllisesti suun kautta otettavia kortikosteroideja. Sisäänottokriteerinä oli vähintään 5 mg:aa prednisonia vastaava päiväannos. Ensisijaisena päätemuuttujana oli näiden annoksen prosentuaalinen lasku lähtötasosta viikoilla 20–24. Mepolitsumabia saaneista potilaista 54 % pystyi pienentämään annosta vähintään puoleen astmaoireiden pysyessä hallinnassa. Lumehaarassa näiden potilaiden osuus oli 33 %. Mepolitsumabiryhmässä kortikosteroidin päiväannoksen laskun mediaani oli 5 mg lähtötilanteen annoksesta riippumatta.

Toissijaisten päätemuuttujien suhteen, joihin sisältyivät myös astman hallinta- ja elämänlaatukyselyt, kliinisten tutkimusten tulokset olivat ristiriitaisia. Uloshengityksen sekuntikapasiteetilla (FEV1) mitatussa keuhkojen toiminnassa havaittiin jonkin verran paranemaa lumeeseen nähden MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksissa, mutta DREAM-tutkimuksessa eroa ei ilmennyt.

## **Haittavaikutukset**

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa mepolitsumabia saaneilla ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, pistoskohdan reaktiot ja selkäkipu. Vakavia haittavaikutuksia ilmaantui kokonaisuudessaan vähemmän kuin lumevalmistetta saaneille. Systeemiset allergiset reaktiot, myös

viivästyneet, ovat mahdollisia. Mepolitsumabin antoon liittyneitä anafylaksiatapauksia ei ole kuitenkaan raportoitu. Infektioherkkyyden, maligniteettien tai vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien riskin ei havaittu lisääntyneen mepolitsumabia käyttäneillä potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa mepolitsumabin vasta-aineita kehittyi 6 %:lle potilaista. Suurimmalla osalla näistä potilaista vasta-aineet eivät kuitenkaan vähentäneet hoidon tehoa tai aiheuttaneet haittavaikutuksia.

## **Pohdinta**

Astman hoitoon on aiemmin hyväksytty yksi biologinen lääke, omalitsumabi. Sitä käytetään lisälääkkeenä vaikean, IgE-välitteisen allergisen astman hoitoon. Mepolitsumabi on ensimmäinen IL-5:n estäjä sekä ensimmäinen lääke spesifisesti eosinofiilisen astman hoitoon. Nucalan käyttöaiheen kriteerien täyttymisen tarkempi määrittely on jätetty hoitavan lääkärin harkintaan.

Vaikean astman hoidossa olennainen tavoite on pahenemisvaiheiden estäminen, koska juuri ne aiheuttavat suurimmat riskit ja haitat potilaille sekä merkittävät kustannukset teveydenhuoltojärjestelmälle. Nucalan tärkein hyöty onkin vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavien potilaiden pahenemisvaiheiden määrän merkittävä väheneminen, kliinisten tutkimusten mukaan noin puoleen. Tulokset mepolitsumabihoidon vaikutuksesta oraalisten kortikosteroidien tarpeeseen eivät olleet yhtä vakuuttavia. Silti kortikosteroidien pitkäaikaiskäytön systeemisten haittojen vuoksi jo pienikin annoslasku olisi hyödyksi.

Mepolitsumabin turvallisuusprofiili vaikuttaa suotuisalta. Yleisimmät haitat ovat lieviä ja pääosin ohimeneviä. Lisätietoa Nucalan pitkäaikaisturvallisuudesta odotetaan käynnissä olevista riskienhallintasuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista. Koska mepolitsumabin käytöstä 12–17-vuotiaille nuorille on tietoja vielä vähän, Nucala rajattiin käytettäväksi ainoastaan aikuispotilaille.

Koska Nucala on saatavissa vain injektiopulloissa, tarvitaan lääkkeenantoon terveydenhuollon ammattilaista. Valmisteen antoväli on kuitenkin pitkä. Lisäksi ihon alle injisointi on kliinisissä tutkimuksissa myös käytettyä laskimoon antoa käytännöllisempi reitti.

Euroopan komissio on hiljattain hyväksynyt myös toisen IL-5:n estäjän, reslitsumabin (Cinqaero) käytettäväksi lisälääkkeenä vaikean eosinofiilisen astman hoitoon. Myös Cinqaero annetaan 4 viikon välein, mutta Nucalasta poiketen infuusiona laskimoon. Annos määräytyy potilaan painon mukaisesti. Kliinisissä tutkimuksissa reslitsumabilla astman pahenemisvaiheiden vähenemä oli samaa luokkaa kuin mepolitsumabilla on havaittu.



**Vesa Mustalammi**

LL, farmaseutti



Ylilääkäri, Fimea

## LISÄÄ AIHEESTA

### Reslitsumabi

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3\\_2016/vain-verkossa/reslitsumabi](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3_2016/vain-verkossa/reslitsumabi))

## HYVÄ TIETÄÄ

- Nucala-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 2.12.2015.
- Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.
- Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääkehaut ja -luettelot > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

## KIRJALLISUUTTA

Menzella F, ym. Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. Ther Clin Risk Manag 2016; 12: 907–16.

Kalliokoski A, Mustalammi V. Uutta lääkkeitä: Reslitsumabi. Sic! Julkaistu verkossa 7.11.2016.

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3\\_2016/vain-verkossa/reslitsumabi](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3_2016/vain-verkossa/reslitsumabi))